

妊娠期视神经脊髓炎及其治疗选择

耿同超

清华大学玉泉医院神经科 (北京 100049)

【摘要】 目的：分析妊娠期对视神经脊髓炎的影响和治疗选择。**方法：**总结分析近年来妊娠期对视神经脊髓炎的影响和治疗选择的文章。**结果和结论：**视神经脊髓炎是一种中枢神经系统慢性自身免疫性疾病，主要发生在生育期女性。妊娠可以触发疾病发生或加重病情，疾病可以增加产科并发症风险，但绝大多数妊娠获得成功结果。妊娠期病情波动可以采用静脉大剂量甲基泼尼龙、免疫球蛋白、血浆交换等治疗，以及激素联合免疫球蛋白或血浆交换治疗。病情缓解至少半年后妊娠或许有利于母婴健康，分娩后恢复维持治疗有助于预防疾病复发。

【关键词】 妊娠期；视神经脊髓炎；治疗

【中图分类号】 R744.52; R714.14

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.004

Neuromyelitis Optic of Pregnancy and its Option of Treatment

GENG Tong-chao. Department of Neurology, Yuquan Hospital of Tsinghua University, Beijing 100049, China

【Abstract】 Objective: To analyze effect of pregnancy on neuromyelitis optic and its option of treatments. **Methods:** We collected and analyzed publications on neuromyelitis optic of pregnancy and its options of treatments. **Results and Conclusion:** Neuromyelitis optic is a chronic, autoimmune disease of the central nervous system that predominantly occurs in women of childbearing age. Pregnancy may trigger and exacerbate the disease. The disease may increase the risk of obstetric complications. However, the majority of pregnancies end in success. The flares of neuromyelitis optic associated with pregnancy can be treated by high-dose intravenous methylprednisolone, immunoglobulin, plasma exchange, and the combination of steroid and immunoglobulin, or plasma exchange. The remission of disease at least six months before conception may be better for both mother and child. Maternal health and fetal development should be closely monitored by both obstetrician and neurologist during pregnancy. The restoration treatment in postpartum helps protect against the relapse.

【Keywords】 Pregnancy; Neuromyelitis optic; Treatment

视神经脊髓炎泛指视神经脊髓炎谱系疾病是一种中枢神经系统的自身免疫性疾病，多见于生育期的女性患者^[1]。妊娠对视神经脊髓炎产生何种影响；视神经脊髓炎对妊娠会产生何种影响；妊娠期间病情波动，选择什么样的治疗措施和药物，才能确保孕妇安全度过妊娠期，分娩健康胎儿等，是医务工作者、患者及其家属共同关注的问题。笔者综述近年国外发表的相关文献，并结合自己的临床实践提出看法，旨在为临床诊疗提供参考。

1 妊娠期母体免疫系统变化

健康机体的内分泌和免疫系统密切关联。内分泌细胞合成、分泌激素，免疫细胞合成、分泌细胞因子。内分泌细胞和免疫细胞均表达激素和细胞因子受体，激素和细胞因子作为信使或介质，通过与受体结合，双向调节两个系统功能，参与维持机体健康状态的稳定^[2]。妊娠受血中雌激素和孕激素逐步增加的驱动，以及肾上腺糖皮质激素、泌乳素等分泌增加，母体的免疫系统发生变化，功能受到抑制，对胎

儿最终获得来自父系的抗原免疫耐受^[2-3]。

研究证明,妊娠早期(前3个月),孕卵黄体的雌激素和孕激素分泌增加,便于受精卵的植入和维持妊娠。妊娠中期(中3个月)和后期(后3个月),胎盘分泌大量雌激素和孕激素,特别是孕激素,在维持妊娠的同时,促使T0淋巴细胞发育为Th2细胞,后者分泌白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-6(IL-6)等。因为Th2细胞因子可以活化B淋巴细胞,后者合成分泌抗体,使体液免疫功能增强。同时,Th1细胞因子分泌被抑制,细胞免疫功能降低^[3-4]。因此,一些以体液免疫为主要发病机制的自身免疫性疾病,常在妊娠期间复发,如系统性红斑狼疮^[5]和重症肌无力^[6]等。而以细胞免疫为主要发病机制的疾病,则在妊娠期间趋于缓解,如类风湿性关节炎^[7]和多发性硬化^[8]等。

2 妊娠与视神经脊髓炎的相互影响

2.1 妊娠加重视神经脊髓炎

鉴于视神经脊髓炎是以体液免疫为主的发病过程^[1],理论上推测,妊娠对视神经脊髓炎有不利影响。

Bonnet等^[9]报告1例17岁时被诊断为系统性红斑狼疮的患者,长期服用羟氯喹和糖皮质激素。24岁受孕,妊娠16周时,发生胸6水平横断性脊髓炎伴视神经炎,诊断为视神经脊髓炎。产后3年,在脊髓同一平面病情两次复发。Gunaydin等^[10]报告1例29岁妊娠20周的患者,在发生带状疱疹和双侧视神经炎后,出现双下肢力弱,感觉异常,尿便障碍。腰穿脑脊液检查排除感染,电泳未见寡克隆区带,脊柱磁共振成像(MRI)增强扫描,提示颈5至胸4椎体节段间脊髓异常高信号,诊断为视神经脊髓炎。Tusgawa等^[11]报告1例干燥综合征患者,妊娠22周时发生双下肢力弱,行走困难,腹部束带感,诊断为脊髓炎,血清检查发现水通道蛋白-4抗体,MRI检查,显示颈2至胸2脊髓异常信号。妊娠30周时,症状再发,MRI显示胸2~9椎体平面间脊髓异常信号。Karim等^[12]报告1例22岁的非洲裔美国女性,

妊娠22周时出现双下肢进行性力弱,水平复视,头痛,关节痛。实验室检查发现血清存在抗核抗体,抗SSa、SSb抗体,以及抗水通道蛋白-4抗体。颅脑MRI检查显示脑内、颈和胸段脊髓异常信号。唾液腺活检提示,轻度淋巴浆细胞浸润,诊断视神经脊髓炎合并系统性红斑狼疮。

从上述个例资料看出,妊娠中期是视神经脊髓炎发病或复发的危险时期,合并其他体液免疫性疾病时发病风险增加,但也见于单纯视神经脊髓炎^[13]。

Kim等^[14]收集4个国家7所医院的190例女性患者资料,问卷调查了妊娠、分娩以及妊娠前2年、妊娠期和产后每3个月复发次数等情况。血清水通道蛋白-4抗体阳性的40例患者共有54次妊娠,14例患者出现视神经脊髓炎谱系疾病的首发症状,其中3例患者在妊娠期发病,8例患者在分娩后1年内发病,3例患者发病在流产后发病。分层分析26例患者在视神经脊髓炎谱系发病后经历的40次妊娠中,26次分娩,1次自然流产和13次选择性流产。1例伴先天性缺陷早产,无死产发生。妊娠期年复发率与妊娠前无区别,但产后半年复发率与妊娠前相比显著增加(妊娠前期为5.3倍,妊娠后期为3.7倍),并且77%的分娩与产后复发相关。Bourre等^[15]根据Wingerchuk 2006年视神经脊髓炎的诊断标准,回顾20例患者共25次妊娠的临床资料。比较妊娠前年复发率、妊娠期每3个月的复发率和分娩后1年内每3个月的复发率。结果显示,每个阶段的复发率无显著差异,仅有产后第4个月至第6个月间复发率有增加趋向($P < 0.07$),但产后的残疾量表扩展评分较产前显著增加($P < 0.027$)。Fragoso等^[16]发表了巴西视神经脊髓炎患者的回顾性资料,共鉴定出17次妊娠。与其他任何时间段相比,脱髓鞘事件复发率在妊娠的前3个月显著增加,分娩后1年残疾程度显著增加。

从上述小群体临床资料看出,视神经脊髓炎不影响胎儿发育,但产后半年间是视神经脊髓炎复发危险期,妊娠加重视神经脊髓炎病情。

2.2 视神经脊髓炎增加妊娠并发症

总结超过 100 次的分娩结果, 明确记录 4 例 (约为 4%) 早产 (< 37 周), 低于世界卫生组织简报记载数据 (2005 年, 全球 9.6%)。其中 1 例存在先天性缺陷, 低于一般人群中的异常发生率 (2% ~ 3%)。无死产、宫内生长迟滞、低体重等记录。即便在合并系统性红斑狼疮, 因病情加重不得不实施气管切开, 机械辅助呼吸, 并发败血症, 在重症监护抢救 2 个月的患者和反复发生尿路感染的患者, 最后均获得正常婴儿^[10,13], 提示视神经脊髓炎对胎儿发育无不良影响。但妊娠期间发病或复发可能引起患者的情绪波动, 不利于妊娠^[10]。高位截瘫容易并发呼吸困难和呼吸道感染^[13], 以及括约肌功能障碍和泌尿系感染^[10]。患者同时合并诸如系统性红斑狼疮等其他自身免疫性疾病, 则对妊娠不利。截瘫患者妊娠可能给分娩带来一些困难。

3 妊娠期间急性发作和复发的处理

采取治疗的措施和药物应该兼顾控制病情, 不损害孕妇和胎儿健康, 两科 (产科和神经科) 医生共同管理为最佳选择。

3.1 静脉用甲泼尼龙冲击治疗

已有病例报告^[10-12], 静脉大剂量甲泼尼龙冲击治疗可以迅速缓解病情。因为甲泼尼龙不透过胎盘屏障, 不进入胎儿循环, 对胎儿不会产生有害影响。另外, 冲击治疗时, 血中药物峰值浓度高、半衰期短, 有利于控制病情, 减少不良反应^[17], 可以反复使用, 经济实惠, 可作为首选方案。

3.2 静脉用免疫球蛋白冲击治疗

免疫球蛋白可以同时抑制细胞免疫和体液免疫过程, 中和自身抗体、补体及细胞因子。但疗效不如甲泼尼龙确切, 起效时间慢, 费用较高。对于激素禁忌证或恐惧激素不良反应的患者, 可首选。较重的患者, 联合激素和免疫球蛋白也是可选择的治疗方法^[10]。

3.3 血浆交换治疗

血浆交换可以去除自身抗体和其他免疫活性物质, 快速改善病情。曾有病例报告, 母体接受血浆交换后, 临床症状改善, 但胎儿发生心动过缓^[12]。血浆交换需要特殊的设备和技术人员, 不易临床实施, 费用高, 增加感染疾病的机会。激素联合血浆交换, 也有成功挽救重症患者的先例。

3.4 淋巴细胞置换

有报告将患者的淋巴细胞分离后弃掉, 也可使病情缓解, 且可反复使用^[18], 目前这种治疗方法临床上已不常用。

4 妊娠时间选择

虽然有不同的观点, 但有生育能力的女性视神经脊髓炎患者, 在医学高度发展, 以及积累大量并可以借鉴治疗其他疾病临床经验^[5,19]的情况下, 不该禁止妊娠。

Stojan 等^[5]的临床资料显示, 系统性红斑狼疮患者妊娠失败的主要风险包括受孕前半年内疾病活动, 妊娠期疾病活动, 妊娠期发病等。所以, 患者受孕时间应该选择在病情缓解、稳定半年后。Alstead 等^[19]认为, 如果一个炎性肠病女性患者在疾病活动期受孕, 疾病很可能在整个妊娠期活动。有近 2/3 的克罗恩病的女性患者在疾病的活动期受孕, 疾病在整个妊娠期活动。结果是增加早产儿和低体重儿的风险。

目前, 在视神经脊髓炎的研究中, 尚无妊娠时间与疾病病情关系的资料。虽然现有的资料表明, 视神经脊髓炎在妊娠期急性发病或复发, 通过积极治疗, 均可获得较好结果。但是, 患者应在病情缓解并稳定半年后, 再考虑妊娠。间断药物冲击疗法或药物假期疗法, 或许可以为妊娠提供最佳时间选择。

5 妊娠期药物选择

为了保证母婴健康, 受孕前和妊娠期控制疾病活动至关重要。妊娠患者使用的药物与非妊娠患者使用的药物并无特殊不同, 为了维持

疾病处于缓解状态，应该在妊娠期间持续使用以前使用的药物^[5,19]。

目前多种抗肿瘤药物已成为治疗自身免疫性疾病的主要药物，有些药物具有潜在胚胎致畸作用，妊娠前期不宜使用。既往的经验提示，糖皮质激素是安全的，但是最好选择低剂量（高剂量增加唇裂、腭裂风险），硫唑嘌呤应用虽有争论，但在其他疾病如系统性红斑狼疮^[5]、炎性肠病^[19]、多发性硬化^[20]也建议使用。用于风湿性疾病治疗的药物如羟氯喹^[5]和白芍总苷，无致畸作用，但羟氯喹的不良反应是增加眼部色素沉着，缩小视野，对视神经脊髓炎不利，仅有个别视神经脊髓炎患者使用白芍总苷，疗效有待观察。环磷酰胺、甲氨蝶呤为妊娠期禁忌药物^[5,19]。

Pellkofer 等^[21]和 Ringelstein 等^[22]先后报告视神经脊髓炎患者在使用利妥昔单抗期间受孕，最后分娩健康婴儿。Sangle 等^[23]对 5 例系统性红斑狼疮患者和 1 例血管炎患者实施利妥昔单抗治疗，1 年后患者成功妊娠，分娩 4 例正常婴儿，2 例患者因狼疮肾炎早产，其中 1 例发生食管闭锁。妊娠患者禁用利妥昔单抗^[24]。

低剂量激素联合低剂量硫唑嘌呤能较好地维持疾病缓解状态。因为妊娠前期是胚胎发育的关键时期，为最大限度降低先天性畸形发生的风险，间断冲击用药是较好的选择^[17]，也可用其他具有免疫抑制作用而无致畸作用的药物。

6 其他

已有多例报告提示，对截瘫患者实施硬膜外麻醉和剖腹产是安全的^[10,13,15]。但应注意避免引起反射性自主神经反应危及生命^[10]。分娩后的前半年复发风险较高，分娩后应继续用药，或立即恢复以前用药，预防复发。哺乳对患者无不良影响^[15]，为降低乳汁中药物浓度，应该根据药物的生物半衰期选择使用药物和哺乳时间。男性患者使用硫唑嘌呤不影响生育能力^[25]。使用其他潜在致畸作用的药物，最好停止用药半年后再考虑受孕。

总之，处于视神经脊髓炎非活动期的女性

患者，完全可以期待一个正常的妊娠结果，仅有少数患者可能在妊娠期和产后增加复发风险，部分患者残疾程度增加。疾病活动可以选择激素治疗，需要用硫唑嘌呤维持疾病缓解的患者，在充分与主治医生交流后，再决定是否受孕。有关视神经脊髓炎和妊娠的关系需要进一步研究，比如受孕时间和维持治疗药物的选择、妊娠期发病和复发的处理方式等，均需要更多病例观察、总结。

【参考文献】

- [1] Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender[J]. J Neurol Sci, 2009, 15,286(1-2):18-23.
- [2] Kumar P, Magon N. Hormones in pregnancy[J]. Niger Med J, 2012, 53(4): 179-183.
- [3] Thellin O, Heinen E. Pregnancy and the immune system: between tolerance and rejection[J]. Toxicology, 2003, 185 (3): 179-184.
- [4] Doria A, Iccarino L, Arienti S, et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases[J]. Reprod Toxicol, 2006, 22(2):234-241.
- [5] Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management[J]. Clin Immunol, 2012, 8(5):439-452.
- [6] Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, et al. Myasthenia gravis during pregnancy[J]. Expert Rev Neurother, 2008, 8(6):979-988.
- [7] de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(9):1241-1248.
- [8] Houtchens M. Multiple sclerosis and pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2013, 56(2):342-349.
- [9] Bonnet F, Mercié P, Morlat P, et al. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 1999, 8(3):244-247.
- [10] Gunaydin B, Akcali D, Alkan M. Epidural anaesthesia for Caesarean section in a patient with Devic's Syndrome[J]. Anaesthesia, 2001, 56(6):565-567.
- [11] Tsugawa J, Tsuboi Y, Inoue H, et al. A case of anti-aquaporin 4 antibody-positive Sjögren syndrome associated with a relapsed myelitis in pregnancy[J]. Rinsho shenkeigaku, 2010, 50(1):27-30.
- [12] Karim S, Majithia V. Devic's syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus[J]. Am J Med Sci, 2009, 338(3):245-247.
- [13] Cornelio DB, Braga RP, Rosa MW, et al. Devic's neuromyelitis optica and pregnancy: distinction from multiple sclerosis is

- essential[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280(3):475-477.
- [14] Kim W, Kim SH, Nakashima I, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neurology, 2012, 78(16):1264-1267.
- [15] Bourre B, Marignier R, Zéphir H, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy[J]. Neurology, 2012, 78(12):875-879.
- [16] Fragoso YD, Adoni T, Bichuetti DB, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy[J]. J Neurol, 2013, 260(10):2614-2619.
- [17] Sinha A, Bagga A. Pulse Steroid Therapy[J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(10):1507-1066.
- [18] Aguilera AJ, Carlow TJ, Smith KJ, et al. Lymphocytoplasmaferesis in Devic's syndrome[J]. Transfusion, 1985, 25(1):54-56.
- [19] Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy[J]. Gut, 2003, 52:159-161.
- [20] Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy[J]. Eur Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 115(1):3-9.
- [21] Pellkofer HL, Suessmair C, Schulze A, et al. Course of neuromyelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab[J]. Mult Scler, 2009, 15(8):1006-1008.
- [22] Ringelstein M, Harmel J, Distelmaier F, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum[J]. Multi Scler, 2013, 19(11):1544-1547.
- [23] Sangle SR, Lutalo PM, Davies RJ, et al. B-cell depletion therapy and pregnancy outcome in severe, refractory systemic autoimmune diseases[J]. J Autoimmun, 2013, 43:55-59.
- [24] Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(4):445-449.
- [25] DeJaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and fertility in IBD[J]. Gastroenterology, 2001, 121(5):1048-1053.

肺部吸入给药制剂及临床应用

舒宏¹ 崔一民² 侯曙光^{1*}

1 四川普锐特医药科技有限责任公司 (成都 610041)

2 北京大学第一医院药剂科 (北京 100034)

【摘要】 目的：分析和综述肺吸入制剂的分类、现状及临床用药。方法：收集国内外发表出版的相关论文及专著，对肺部吸入给药的特点及临床药物制剂进行了分析总结。**结果与结论：**肺部吸入给药是防治哮喘、慢性阻塞性肺病等呼吸道疾病的首选给药方式。常见的吸入给药制剂包括定量吸入气雾剂、干粉吸入剂和雾化吸入剂，所用药物主要为 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物、吸入性糖皮质激素及复方药物等。

【关键词】 肺部吸入给药；定量吸入气雾剂；干粉吸入剂；雾化吸入剂； β_2 受体激动剂；抗胆碱药物；吸入糖皮质激素剂

【中图分类号】 R563; R97

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.005

Pulmonary Drug Delivery Products and Clinical Applications

SHU Hong¹, CUI Yi-min², HOU Shu-guang¹. 1 Sichuan Purity Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Chengdu 610041, China. 2 Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective: To analyze and summarize the category, status and clinical applications

* 通讯作者：侯曙光 E-mail:fansz1930@yahoo.com